



GABA-transportører håb om bedre epilepsibehandling

Madsen, Karsten Kirkegaard; Clausen, Rasmus Prætorius; Larsson, Orla Miller; Schousboe, Arne

Published in:
Lægemiddelforskning

Publication date:
2008

Document version
Også kaldet Forlagets PDF

Citation for published version (APA):
Madsen, K. K., Clausen, R. P., Larsson, O. M., & Schousboe, A. (2008). GABA-transportører: håb om bedre epilepsibehandling. *Lægemiddelforskning*, 22-24.

GABA-transportører

– håb om bedre epilepsibehandling

Epilepsi skyldes overaktivitet i nervecellernes kommunikation. Medicinsk blokering af hjernecellernes GABA-transportører kan indirekte hæmme nervecellers kommunikation, og ny forskning skaber håb om, at mekanismen kan udnyttes til udvikling af bedre lægemidler med færre bivirkninger.

Af Karsten Kirkegaard Madsen, Rasmus Prætorius Clausen, Orla M. Larsson og Arne Schousboe

Epilepsi omfatter adskillige neurologiske sygdomstilstande, der enten fører til kramper eller absencer, som mest kendes fra børn, der bliver fraværende i korte perioder. Behandlingen af epilepsi er ofte livslang og kun symptomatisk – de epileptiske anfald forhindres, men den underliggende årsag til sygdommen forbliver ubehandlet. Selv med grundig kontrol og vejledning kan 30-40 procent af epileptikerne ikke behandles i tilstrækkelig grad til at blive anfaldsfrie, og de betegnes derfor som terapieresistente.

Årsagen til epilepsi menes at være en ubalance i hjernen mellem de signalstoffer, der henholdsvis aktiverer og hæmmer nervecellernes indbyrdes kommunikation. Ubalancen skyldes mangel på hæmmende impulser. Derved bliver for mange nerveceller aktiveret på en gang, og den normale hjerneaktivitet forhindres. I stedet opstår der en ukontrollabel overaktivitet i dele af eller i hele hjernebarken, hvilket resulterer i et epileptisk anfald.

GABA i synapsespalten

Nervecellernes kommunikation sker i synapsespalten mellem cellerne. Nerveimpulserne kommer fra nervecellen på den pre-synaptiske side og videregives til nervecellen på den post-synaptiske side. Nerveceller, som udsender det hæm-

mende signalstof GABA, dæmper aktiviteten hos nabonervecellerne.

Efter at GABA har udøvet sin virkning, bliver signalstoffet aktivt transporteret ind i den pre-synaptiske nervecelle eller ind i de omkringliggende gliaceller. Gliaceller er nervecellernes hjælpeceller, som tilfører næringsstoffer til nervecellerne og fjerner affaldsstoffer, og som desuden bidrager til kommunikationen mellem nerveceller. Når GABA er fjernet fra synapsespalten, slutter det inhibitoriske signal, og synapsen er således klar til endnu en signalproces.

Den aktive transport af signalstoffet væk fra synapsespalten sker ved hjælp af proteiner i hjernecellernes membraner, som kaldes for transportører. I mennesket findes der fire GABA-transportører, der betegnes GAT1, BGT1, GAT2 og GAT3. De samme transportører findes også i mus og rotter samt andre dyrearter, og vor viden om GABA-transportørernes placering omkring synapsespalten stammer især fra studier i mus og rotter.

GABA-systemet og epilepsi

Såfremt epilepsi skyldes en for lav mængde inhibitoriske impulser, kan man forsøge at manipulere med GABA-systemet for at øge de inhibitoriske impulser og dermed forebygge epileptiske anfald. Et muligt mål for sådanne lægemidler er de post-synaptiske GABA-receptorer, og her findes der en række stoffer, som direkte kan aktivere receptorerne, uanset om GABA er til stede i synapsespalten eller ej. Disse stoffer øger mængden af hæmmende impulser og modvirker på den måde epileptiske anfald. Men desværre er denne behandlingsstrategi forbundet med mange bivirkninger, fordi den direkte aktivering af GABA-receptorerne giver et for kraftigt inhibitorisk signal.

En indirekte tilgang går ud på at hæmme GABA-transportørerne.

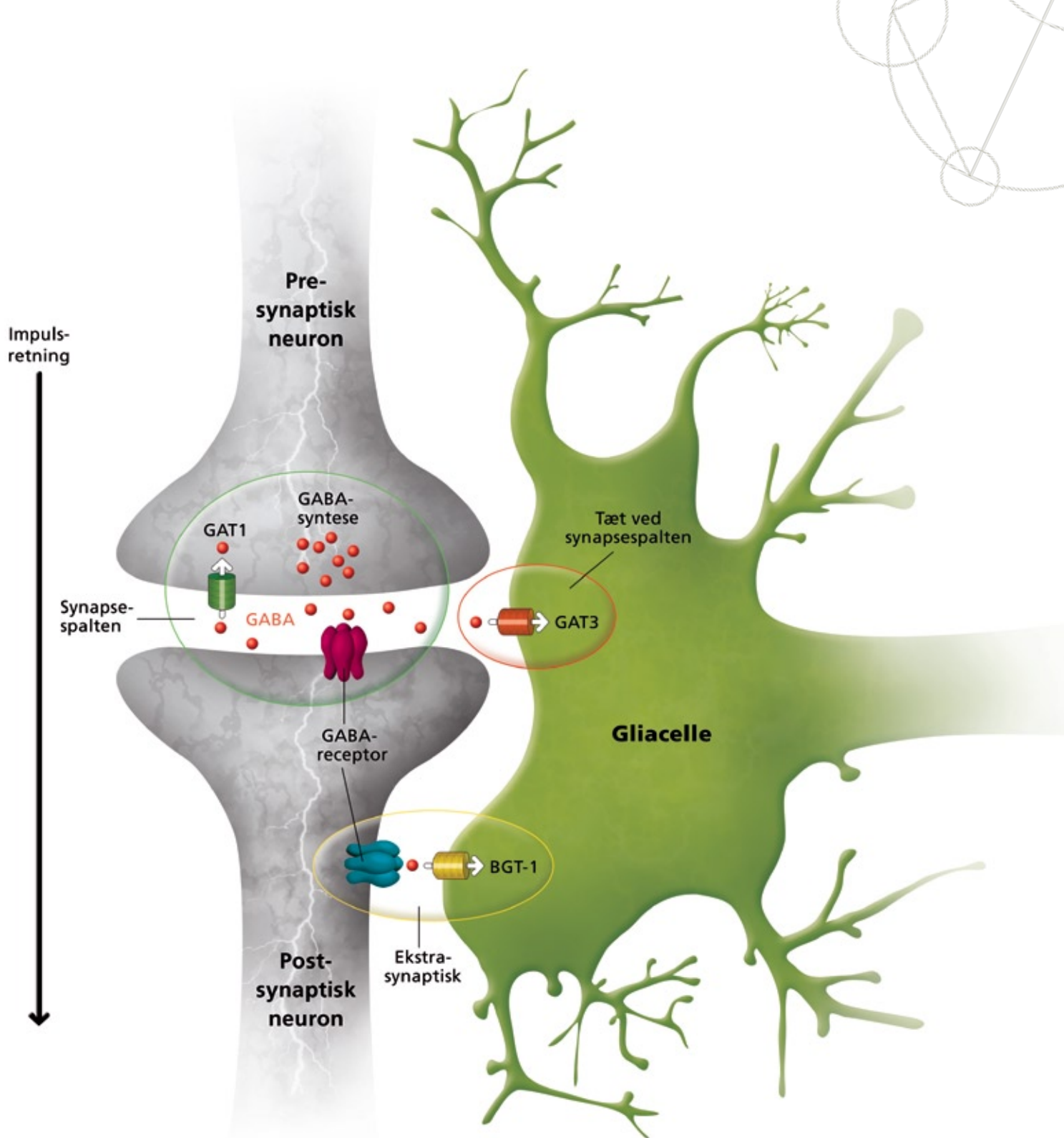
NERVECCELLERS KOMMUNIKATION – AKTIVERING OG HÆMNING

I hjernen kommunikerer milliarder af nerveceller i et kompliceret netværk, der ultimativt sætter os i stand til at tænke og handle.

Principielt kommunikerer nerveceller på to niveauer; eksitatorisk eller inhibitorisk. De eksitatoriske impulser aktiverer nervecellerne til kommunikation, hvorimod de inhibitoriske impulser hæmmer kommunikationen. En nervecelle får input fra et antal af omkringliggende nerveceller, og det er integrationen af de samlede impulser,

som styrer, hvorvidt den pågældende nervecelle viderebringer kommunikationen.

Kommunikationen sker ved hjælp af kemiske signalstoffer, der syntetiseres i nervecellen og frigives ud i synapsespalten, hvorefter signalstoffet bindes til receptorer på den modtagende nervecelle og derved udøver sin effekt. Signalstofferne glutamat og GABA (γ-aminosmørsyre) medierer henholdsvis aktiverende og hæmmende impulser i størstedelen af hjernen.

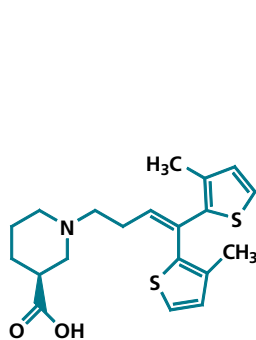


Figuren viser en synapse, hvor GABA fungerer som signalstof. GABA syntetiseres i den pre-synaptiske nervecelle, som frigiver signalstoffet til synapsespalten. Her bindes signalstoffet til GABA-receptorer på den post-synaptiske nervecelle, hvilket giver anledning til et inhibitorisk signal til modtagercellen. Signalstoffet fjernes fra synapsespalten af transportører, der enten sender stoffet ind i den pre-synaptiske celle eller ind i gliaceller. Tre af de fire humane GABA-transportører er indtegnet. GAT1 sidder på den pre-synaptiske nervecelle i synapsespalten, GAT3 sidder på gliaceller tæt ved synapsen, hvorimod BGT1 sidder på gliaceller udenfor synapsen.

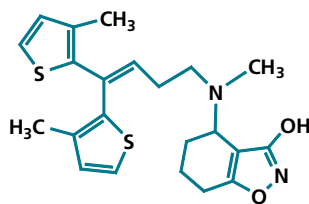
SCREENING AF POTENTIELLE LÆGEMIDDELSTOFFER

Lægemiddelstoffer til behandling af epilepsi kan identificeres i relevante screeningsmodeller i mus og rotter, og nogle modeller kan endda fortælle os, om et potentielt lægemiddelstof vil virke mod en bestemt type epilepsi i mennesker.

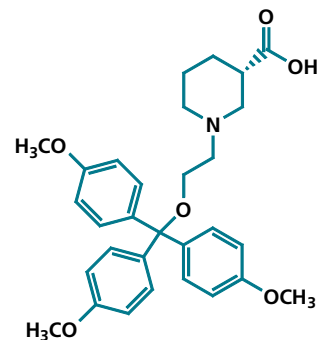
Desværre findes der endnu ikke en valideret screeningsmodel, som kan identificere lægemidler mod terapiresistent epilepsi, hvilket understreger det store behov for kontinueret forskning inden for området.



Tiagabin



(R/S)-EF1502



SNAP-5114

Kemiske strukturer af lægemiddelstoffet Tiagabin samt af modelstofferne EF1502 og SNAP-5114. Tiagabin hæmmer selektivt GAT1. EF1502 hæmmer GAT1 og BTG1. SNAP-5114 hæmmer GAT2 og GAT3.

tørerne på de pre-synaptiske nerveceller, så de bliver mindre effektive til at fjerne signalstoffet fra synapsespalten. Derved stiger koncentrationen af signalstoffet i synapsespalten, og virkningstiden forlænges. Konsekvensen er flere hæmmende impulser og dermed en mulig behandling af epilepsi. Til dette formål har vi gennem tre årtier testet forskellige stoffer for deres hæmmende effekt på transportørerne.

Behandling med GAT-hæmmende stoffer

Lægemidlet Tiagabin, som hæmmer GAT1, er indtil videre det eneste lægemiddel mod epilepsi, som hæmmer GABA-transportører. Nuværende og tidligere studier har fokuseret på at blive i stand til at hæmme andre undertyper af transportørerne, men desværre har det ikke kunnet lade sig gøre at syntetisere specifikke hæmmere af andre undertyper end GAT1. Imidlertid er det lykkedes at udvikle stoffet EF1502, som hæmmer både GAT1 og BGT1, og stoffet SNAP-5114, som hæmmer både GAT2 og GAT3. Det er blevet vist, at EF1502 virker krampestillende i screeningsmodeller.

I kombinationsstudier har vi undersøgt, om effekten af at indgive kombinationer af lægemiddelstofferne har en bedre (synergistisk), ens (additiv) eller ringere (antagonistisk) virkning, end når de indgives separat. Hvis lægemiddelstofferne virker synergistisk, betyder det, at man skal bruge mindre af dem tilsammen, end hvis de indgives hver for sig. Med mindre doser nedsættes risikoen for bivirkninger ved brugen af

lægemidler stærkt. Dette er tidligere observeret, idet kombination af EF1502 og Tiagabin viste sig at give en synergistisk effekt mod kramper, uden at bivirkningerne blev værre.

Bedre effekt – færre bivirkninger

Tiagabin er for nylig blevet undersøgt i et kombinationsstudie med modelstofferne EF1502 og SNAP-5114, der begge virker hæmmende på GABA-transportører. Formålet var at undersøge, hvilke kombinationsmuligheder mellem stofferne, der kunne give en synergistisk effekt i behandlingen af epilepsi.

Tiagabin hæmmer primært GAT1, som er placeret på den pre-synaptiske nervecelle i synapsespalten, EF1502 hæmmer udover GAT1 også BGT1, som sidder på gliaceller udenfor synapsen, mens SNAP-5114 hæmmer GAT3, som findes på gliaceller tæt ved synapsespalten. Det viste sig, at EF1502 og SNAP-5114 tilsammen havde en synergistisk effekt, hvorimod Tiagabin og SNAP-5114 kun havde en additiv effekt.

Sammenfattende kan siges, at hæmning af GAT forskellige steder i og omkring synapsespalten kan hæmme epileptiske anfald. Men det er kun hæmning af den ekstrasynaptiske BGT1, der giver anledning til en markant synergistisk effekt sammen med GAT1 og GAT3 ved synapsespalten. Det mulige potentiale i hæmmere af BGT1 kunne give anledning til lægemidler med færre bivirkninger og bedre effekt, end det vi i dag kender.



Mus bruges i stor stil ved udvikling af lægemidler, og der er udviklet musemodeller, som efterligner menneskelige sygdomme, bl.a. epilepsi. Disse mus kan benyttes til identificere potentielle lægemidler mod specifikke sygdomme.

Cand.pharm. Karsten Kirkegaard Madsen er ph.d.-studerende på Institut for Farmakologi og Farmakoterapi.
Ph.d. Rasmus Prætorius Clausen er lektor på Institut for Medicinalkemi.
Ph.d. Orla M. Larsson er lektor på Institut for Farmakologi og Farmakoterapi.
Dr.scient. Arne Schousboe er professor på Institut for Farmakologi og Farmakoterapi.